

首都医科大学优秀毕业生论文·论著

乳酸脱氢酶同工酶检测在神经母细胞瘤诊疗中的临床价值*

张 伟^{1,2}, 马瑞敏¹, 宋文琪², 张国军^{1△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心/国家药品监督管理局体外诊断试剂质量控制重点实验室, 北京 100070; 2. 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院检验中心, 北京 100045

摘要:目的 探讨乳酸脱氢酶(LDH)同工酶检测在神经母细胞瘤(NB)诊疗中的临床价值。方法 选择 2019 年 2 月至 2022 年 2 月首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心收治的 72 例初诊 NB 患儿为研究对象。利用乳酸底物法检测 LDH 水平, 利用琼脂糖凝胶电泳法检测 LDH 同工酶水平。比较治疗前 LDH 与 LDH 同工酶阳性率; 对患儿进行随访, 比较 NB 未进展/未复发和进展/复发患儿治疗前 LDH 同工酶水平; 分析治疗前 LDH、LDH 同工酶单独检测及 LDH-4、LDH-5 联合检测预测 NB 进展/复发的效能; 分析治疗前 LDH、LDH 同工酶水平与肿瘤大小的关系; 观察治疗过程中 LDH 同工酶占比变化。结果 治疗前 LDH-5 阳性率(81.9%)高于 LDH 阳性率(66.7%), LDH-3 阳性率为 57.0%, LDH-4 阳性率为 38.9%, 均低于 LDH 阳性率, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。72 例患儿中 23 例随访满 2 年且未失访, 包括未进展/未复发 16 例、进展/复发 7 例, 未进展/未复发与进展/复发患儿治疗前 LDH-2、LDH-3、LDH-4、LDH-5 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线分析结果显示, 治疗前 LDH-2、LDH-3、LDH-4、LDH-5 单独检测预测 NB 进展/复发的曲线下面积(AUC)均高于 LDH 单独检测, 而 LDH-4、LDH-5 联合检测的 AUC 高于各指标单独检测。治疗前 LDH 及 LDH 同工酶水平与肿瘤最大径均呈正相关($P < 0.05$)。随着治疗的进行, LDH-1 占比呈上升趋势, LDH-4 及 LDH-5 占比呈下降趋势。治疗前与第 4 次化疗后 LDH-1、LDH-4 及 LDH-5 占比比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 LDH 同工酶检测对 NB 的预后预测、疗效评估有一定价值。

关键词:神经母细胞瘤; 乳酸脱氢酶; 同工酶

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.001

中图分类号: R739.4

文章编号: 1673-4130(2022)23-2817-05

文献标志码: A

Clinical value of lactate dehydrogenase isoenzyme detection in the diagnosis and treatment of neuroblastoma*

ZHANG Wei^{1,2}, MA Ruimin¹, SONG Wenqi², ZHANG Guojun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/ Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research/ NMPA Key Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostics, Beijing 100070, China; 2. Clinical Laboratory Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University/ National Children's Medical Center, Beijing 100045, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of lactate dehydrogenase (LDH) isoenzyme detection in the diagnosis and treatment of neuroblastoma (NB). **Methods** A total of 72 newly diagnosed NB children admitted to the Hematology and Cancer Center of Beijing Children's Hospital, Capital Medical University from February 2019 to February 2022 were selected as the research objects. LDH level was detected by lactate substrate method and LDH isoenzyme level was detected by agarose gel electrophoresis method. The positive rates of LDH and LDH isoenzyme before treatment were compared. Followed up the children and the LDH isozyme level of children with no progression/no recurrence and progression/recurrence of NB before treatment were compared. The efficacy of LDH and LDH isoenzyme detection alone and combined detection of LDH-4 and LDH-5 in predicting NB progression/recurrence before treatment were analyzed. The relationship between LDH, LDH isoenzyme levels and tumor size before treatment was analyzed. The change of LDH

* 基金项目:北京市医院管理中心重点医学专业发展计划(扬帆计划)(ZYLX202108);北京市医院管理中心“登峰”人才培养计划(DFL20220505);北京市高层次公共卫生技术人才培养计划(2022-2-013)。

作者简介:张伟,男,技师,主要从事生物化学检验研究。△ 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com。

isoenzyme proportion during treatment was observed. **Results** The positive rate of LDH-5 (81.9%) before treatment was higher than that of LDH (66.7%), while the positive rates of LDH-3 (57.0%) and LDH-4 (38.9%) were lower than that of LDH, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Of 72 children, 23 cases were followed up for 2 years without loss of follow-up, including 16 cases with no progression/no recurrence and 7 cases with progression/recurrence. The levels of LDH-2, LDH-3, LDH-4 and LDH-5 in children with no progression/no recurrence and progression/recurrence before treatment were statistically significant ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of LDH-2, LDH-3, LDH-4, and LDH-5 alone before treatment was higher than that of LDH alone in predicting NB progression/recurrence. However, the AUC of combined detection of LDH-4 and LDH-5 was higher than that of each index alone. The levels of LDH and LDH isoenzyme before treatment were positively correlated with the maximum diameter of tumor ($P < 0.05$). With the progress of treatment, the proportion of LDH-1 increased, while the proportion of LDH-4 and LDH-5 decreased. There were significant differences in the proportions of LDH-1, LDH-4 and LDH-5 before treatment and after the fourth chemotherapy ($P < 0.05$). **Conclusion** LDH isoenzyme detection has certain value in predicting the prognosis and evaluating the curative effect of NB.

Key words: neuroblastoma; lactate dehydrogenase; isoenzyme

神经母细胞瘤(NB)是发生于婴幼儿时期的恶性实体瘤之一,约90%的患儿发病年龄 < 10 岁^[1],NB在15岁以下儿童中的发病率约为10.2/1 000 000^[2]。NB是异质性较高的恶性肿瘤,以往诊断及治疗效果评价主要依靠病理学及影像学检查。尽管目前低、中危NB患儿可以获得较长的存活期^[3-5],但约有50%的患儿初诊时已处于高危阶段,其长期生存率较低,5年无事件生存率 $< 50\%$ ^[6]。以往对NB患儿预后影响因素的研究主要涉及年龄、肿瘤转移部位、乳酸脱氢酶(LDH)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、N-myc基因表达水平及组织学特征等。近年来随着NB诊疗技术的不断进步,儿童NB的预后也得到改善,对于其预后影响因素的研究也随着治疗方法的进步及治疗水平的提高而发生改变^[7]。以往患儿诊治过程中只检测LDH总活性,且关于LDH同工酶与NB关系的研究较少,基于此,本研究收集2019年2月至2022年2月首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心收治的NB患儿治疗前及治疗后不同阶段的血清标本进行检测,旨在探究LDH同工酶在NB诊疗中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年2月至2022年2月首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心收治的72例初诊NB患儿为研究对象,其发病中位年龄为37个月,其中男38例,女34例。根据国际NB分期系统(INSS)^[8]标准,本研究纳入的72例患儿INSS分期Ⅰ期5例,Ⅱ期19例,Ⅲ期14例,Ⅳ+Ⅳs期34例。依据美国儿童肿瘤协作组(COG)及欧洲危险度分组系统^[9],制订首都医科大学附属北京儿童医院NB危险度分组标准,根据患儿年龄、INSS分期、肿瘤转移情况、病理类型、N-myc基因扩增情况,分为低危19例,中危12例,高危41例^[10]。纳入标准:(1)符合NB

诊断标准^[11],且经肿瘤组织活检或手术病理检查证实为NB;(2)患儿按照NB诊疗方案系统化疗并随访。排除标准:(1)未进行过化疗的患儿;(2)非因疾病进展而放弃治疗的患儿;(3)治疗前切除肿瘤的患儿。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案及疗效评估 根据BCH-NB-2007化疗方案,低/中危患儿给予4~6个疗程化疗,高危患儿给予7个疗程化疗。未行手术切除肿瘤的患儿在完成4个疗程化疗后于外科行肿瘤切除手术。治疗结束后门诊随访,随访截止日期为2022年2月28日。疗效评价根据国际儿童实体瘤疗效标准^[12],通过影像学检查和骨髓活检确定肿瘤大小和部位,评估治疗效果。NB未进展/未复发:肿瘤稳定或完全消失,无新发病灶且无复发;NB进展/复发:原发病灶增大 $> 25\%$ 或出现新发病灶。

1.2.2 标本采集 收集患儿治疗前及治疗过程中各化疗周期后48h内的血清标本。具体采集方法:使用真空采血管采集患儿静脉血,待自然凝固后以3 000 r/min离心10 min,分离血清,先将血清标本用于检测LDH,随后将血清标本分装入冻存管,保存于 -80°C 冰箱,用于集中检测LDH同工酶。

1.2.3 检测方法 LDH采用乳酸底物法,使用美国Beckman Coulter公司AU5800全自动生化分析仪及配套原装试剂进行检测。LDH同工酶采用琼脂糖凝胶电泳法,使用法国Sebia公司HYDRASYS2全自动电泳仪及配套LDH同工酶检测试剂盒进行检测。LDH检测过程中室内质控均在控,室内不精密度符合实验室质量目标要求,室内质评结果为满意。

1.2.4 参考范围 LDH参考范围为110.0~295.0 U/L。LDH同工酶正常分布占比为LDH-1 26.2%~32.8%,LDH-2 34.0%~37.4%,LDH-3 17.9%~22.3%,LDH-4 6.8%~11.0%,LDH-5

4.7%~7.1%。LDH 同工酶通过计算得出参考范围为 LDH-1 28.82~96.76 U/L, LDH-2 37.40~110.33 U/L, LDH-3 19.69~65.79 U/L, LDH-4 7.48~32.45 U/L, LDH-5 5.17~20.90 U/L^[13]。检测结果高于参考范围者定义为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0、MedCalc16.8 软件进行数据分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用 Spearman 相关进行相关性分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NB 患儿治疗前 LDH、LDH 同工酶表达情况 72 例 NB 患儿治疗前 LDH、LDH-1、LDH-2、LDH-3、LDH-4、LDH-5 水平分别为 417.9(280.0, 956.4)、123.4(83.6, 232.7)、133.6(92.3, 391.9)、73.4(51.9, 193.1)、25.6(11.6, 65.3)、38.4(21.7, 61.8) U/L。治疗前 LDH-5 阳性率为 81.9%,高于 LDH 阳性率(66.7%),差异有统计学意义($P < 0.05$);LDH-3

阳性率为 57.0%,LDH-4 阳性率为 38.9%,均低于 LDH 阳性率,差异均有统计学意义($P < 0.05$);LDH-1 阳性率为 63.9%,LDH-2 阳性率为 59.7%,与 LDH 阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 NB 进展/复发与未进展/未复发患儿治疗前 LDH 同工酶水平比较 截至 2022 年 2 月 28 日,72 例患儿中仅 23 例随访满 2 年且未失访,包括未进展/未复发 16 例(其中男 7 例,女 9 例,中位年龄 44 个月)、进展/复发 7 例(其中男 4 例,女 3 例,中位年龄 32 个月)。NB 进展/复发与未进展/未复发患儿治疗前 LDH-2、LDH-3、LDH-4、LDH-5 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),治疗前 LDH-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.3 治疗前 LDH、LDH 同工酶单独检测及 LDH-4、LDH-5 联合检测预测 NB 进展/复发的效能 ROC 曲线分析结果显示,治疗前 LDH-2、LDH-3、LDH-4、LDH-5 单独检测预测 NB 进展/复发的曲线下面积(AUC)高于 LDH 单独检测,而 LDH-4、LDH-5 联合检测的 AUC 高于各指标单独检测,见表 2。

表 1 NB 进展/复发与未进展/未复发患儿治疗前 LDH 同工酶水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]

组别	n	LDH-1	LDH-2	LDH-3	LDH-4	LDH-5
进展/复发	7	223.0(100.0, 350.0)	485.0(124.0, 657.0)	213.0(77.0, 504.0)	92.0(45.7, 273.0)	110.0(53.0, 209.3)
未进展/未复发	16	127.5(69.5, 259.3)	115.5(63.5, 229.8)	74.5(50.8, 141.3)	23.5(12.5, 63.5)	41.0(24.5, 91.0)
Z		-1.103	-2.272	-2.272	-2.606	-2.138
P		0.270	0.023	0.023	0.009	0.033

表 2 治疗前 LDH、LDH 同工酶单独检测及 LDH-4、LDH-5 联合检测预测 NB 进展/复发的效能

指标	AUC(95%CI)	截断值(U/L)	灵敏度	特异度	P
LDH	0.777(0.557~0.922)	945.0	0.714	0.875	0.019
LDH-1	0.647(0.423~0.833)	158.0	0.714	0.625	0.226
LDH-2	0.804(0.586~0.938)	404.0	0.714	0.875	0.003
LDH-3	0.804(0.586~0.938)	143.0	0.714	0.812	0.003
LDH-4	0.853(0.644~0.964)	31.0	1.000	0.625	<0.001
LDH-5	0.799(0.581~0.935)	29.0	1.000	0.500	0.003
LDH-4+LDH-5	0.884(0.682~0.978)	—	1.000	0.750	<0.001

注:—表示无数据。

2.4 治疗前 LDH、LDH 同工酶水平与肿瘤大小的关系 治疗前 LDH 及 LDH 同工酶水平与肿瘤最大径均呈正相关($P < 0.05$),见表 3。

2.5 治疗过程中 LDH 同工酶占比变化 随着治疗的进行,LDH-1 占比呈上升趋势,LDH-4 及 LDH-5 占比呈下降趋势。治疗前与第 4 次化疗后 LDH-1、LDH-4 及 LDH-5 占比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),LDH-2 及 LDH-3 占比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1、图 2。

表 3 治疗前 LDH、LDH 同工酶水平与肿瘤最大径的相关性分析结果

指标	P	r
LDH	<0.001	0.442
LDH-1	<0.001	0.400
LDH-2	<0.001	0.413
LDH-3	0.001	0.369
LDH-4	<0.001	0.406
LDH-5	<0.001	0.453

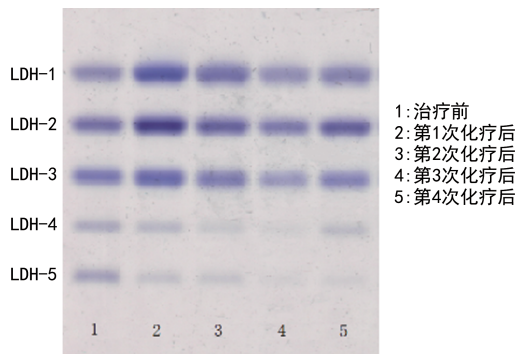


图 1 治疗前及治疗过程中 LDH 同工酶图谱

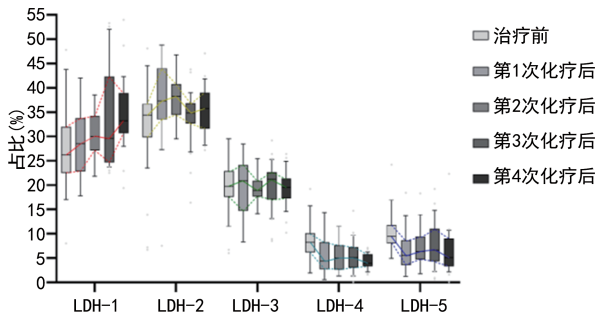


图 2 治疗前及治疗过程中 LDH 同工酶占比变化

3 讨 论

NB 是儿童最常见的颅外恶性实体肿瘤,在我国占儿童恶性肿瘤的 7%~10%。NB 因临床表现多样,初期诊断困难,同时其进展快,预后差异较大,现阶段主要根据影像学、病理学检查及基因检测结果对 NB 进行诊断和预后判断^[14]。近年来,儿童 NB 治疗采用多学科联合治疗方案,但预后依然不佳,高危患儿长期存活率较低^[15]。

LDH 是对肿瘤有较高诊断价值的临床指标,但 LDH 同工酶在指导肿瘤诊治中的临床意义仍有待深入研究。LDH 有 5 种同工酶,每种都有不同的化学和物理特性。LDH 同工酶可用于定位 LDH 的释放源,LDH-5 水平升高通常在肝脏疾病时出现,LDH-1 水平升高通常提示心肌损伤,肝脏及心肌同时受损则 LDH-1 和 LDH-5 水平同时升高^[16]。LDH 在肿瘤疾病中的应用已有一定研究成果。JONG 等^[17]发现,晚期非小细胞肺癌患者治疗前 LDH 水平升高及治疗过程中 LDH 水平升高均与其总生存率较低显著相关。还有研究发现,在进行免疫治疗的转移性结直肠癌患者中,LDH 水平较低的患者无进展生存时间明显长于 LDH 水平较高的患者^[18]。

以往 NB 患儿就诊时仅常规检测 LDH 水平,但多项研究发现,NB 初诊时 LDH 水平升高患儿比例并不高(53.8%~82.0%),并且因为儿童处于生长发育阶段,LDH 活性明显高于成人,如果采用成人的参考区间判别儿童 LDH 的检测结果,有可能造成漏诊^[19-22]。本研究采用儿童的 LDH 参考区间,在 72 例 NB 患儿中,治疗前 LDH 的阳性率为 66.7%;此外,患儿 LDH-5 阳性率为 81.9%,比 LDH 阳性率高($P < 0.05$),表明 LDH-5 检测可能较 LDH 检测诊断

NB 的灵敏度更高。

肿瘤大小是患者疗效评估的重要指标,陈琛君等^[23]研究表明,NB 患儿肿瘤最大径 $> 5 \text{ cm}$ 时 LDH 水平明显增高;赵倩等^[22]研究也表明,LDH 是反映肿瘤负荷及代谢情况的指标之一。本研究分析了 NB 患儿治疗前 LDH、LDH 同工酶水平与肿瘤大小的关系,结果显示,LDH 及 LDH 同工酶与肿瘤最大径均呈正相关($P < 0.05$),提示 LDH、LDH 同工酶水平越高,NB 患儿肿瘤越大。动态分析治疗过程中 LDH 同工酶的占比变化,结果显示,随着治疗的进行,LDH-1 占比呈上升趋势,LDH-4 及 LDH-5 占比呈下降趋势;治疗前与第 4 次化疗后 LDH-1、LDH-4 及 LDH-5 占比比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 LDH 同工酶检测可在治疗过程中作为疗效评价的辅助手段。

近年国内已有研究分析了 LDH 与 NB 预后的关系,如苏雁等^[24]通过回顾性分析发现,初诊时 $\text{LDH} \geq 1500 \text{ U/L}$ 是影响 NB 患儿生存率的危险因素;张婷等^[25]研究表明,LDH 水平升高的 NB IV 期患儿总体预后较差。本研究的 72 例患儿中,由于收集样本时间与随访截止时间相距较短,随访满 2 年且无失访者仅 23 例,其中 7 例患儿出现进展/复发,16 例未进展/未复发。NB 进展/复发患儿治疗前 LDH-2、LDH-3、LDH-4、LDH-5 水平高于未进展/未复发患儿($P < 0.05$),提示 LDH-2、LDH-3、LDH-4、LDH-5 可能与 NB 患儿的疾病进展/复发有关。进一步分析 LDH、LDH 同工酶对 NB 进展/复发的预测效能,结果显示,治疗前 LDH-2、LDH-3、LDH-4、LDH-5 单独检测预测 NB 进展/复发的 AUC 高于 LDH 单独检测,而 LDH-4、LDH-5 联合检测的 AUC 高于各指标单独检测,提示相较于 LDH,LDH 同工酶水平检测更有助于早期判断肿瘤进展/复发情况。

LDH 发挥作用是 Warburg 效应的重要一环,与恶性肿瘤的增殖和侵袭密切相关^[26],Warburg 效应是指恶性肿瘤细胞从有氧机制转换到以无氧机制为主的现象,其中葡萄糖被转换为乳酸。部分恶性肿瘤患者的血清 LDH 水平升高与其预后密切相关。研究表明,LDH-5 是主要在癌细胞中过量表达的同工酶,而 LDH-1 在癌细胞与非癌细胞中的水平通常较低^[27]。本研究 LDH-4 及 LDH-5 在 NB 患儿治疗前占比较高,可能是由于 LDH 基因在肿瘤中对瘤内缺氧的反应导致的,而在治疗后随着瘤内缺氧的反应降低,LDH-4 及 LDH-5 占比呈现出下降趋势,LDH-1 占比则在治疗后随着肿瘤的恶性程度减低逐渐升高。近年来,许多特异性抑制 LDH-5 活性的药物已经在临床进行测试^[28],可能有望为 NB 等有 LDH-5 活性升高特征的肿瘤患者提供新的治疗方法。LDH-5 活性的降低会导致线粒体呼吸的诱导、线粒体膜电位的降低和细胞内氧化应激反应水平的升高,而这些变化会干扰肿瘤细胞的增殖能力,降低其转移能力,并增加其对化疗药物的敏感性^[29-30]。

综上所述,相较于单独检测 LDH, LDH 同工酶检测更有助于提高对 NB 进展/复发的预测价值,在治疗期间监测 LDH 同工酶水平还有助于判断治疗效果及预测预后。但因本研究纳入样本量有限,研究结果还需要增加样本量及进行多中心研究以进一步验证。

参考文献

- [1] MATTHAY K K, MARIS J M, SCHLEIERMACHER G, et al. Neuroblastoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:16078.
- [2] CHEUNG N K V, DYER M A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(6):397-411.
- [3] PINTO N R, APPLEBAUM M A, VOLCHENBOUM S L, et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(27):3008-3017.
- [4] 王婧,李凯.神经母细胞瘤新药研究进展[J].中华小儿外科杂志,2019,40(6):558-562.
- [5] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会,中华医学会小儿外科学分会肿瘤学组.儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识 CCG-NB-2021 方案 [J].中华小儿外科杂志,2022,43(7):588-598.
- [6] 陈吉,黄磊,易军.神经母细胞瘤分子治疗研究进展[J].中华小儿外科杂志,2018,39(5):397-400.
- [7] 黄程,马晓莉.神经母细胞瘤生物学特征及其预后因素的研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(3):235-237.
- [8] SOKOL E, DESAI A V, APPLEBAUM M A, et al. Age, diagnostic category, tumor grade, and mitosis-karyorrhexis index are independently prognostic in neuroblastoma: an INRG project[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(17):1906-1918.
- [9] NARANJO A, IRWIN M S, HOGARTY M D, et al. Statistical framework in support of a revised children's oncology group neuroblastoma risk classification system [J]. JCO Clinical Cancer Informatics, 2018, 2(2):1-15.
- [10] 张诗晗,陈诚豪,马晓莉,等.单中心低中危神经母细胞瘤患儿的临床特征及长期生存质量[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(21):1623-1627.
- [11] SWIFT C C, EKLUND M J, KRAVEKA J M, et al. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma[J]. Radio Graphics, 2018, 38(2):566-580.
- [12] BRODEUR G M, PRITCHARD J, BERTHOLD F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment[J]. J Clin Oncol, 1993, 11:1466-1477.
- [13] 朱小明.儿童血清 LDH 及同工酶分析[J].实用临床医学,2008,9(11):79.
- [14] 苏雁,岳志霞,金眉,等.单中心 116 例婴幼儿神经母细胞瘤临床特征及预后分析[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2019,24(1):19-26.
- [15] GD 单抗治疗神经母细胞瘤临床应用协作组. GD2 抗体达妥昔单抗 β 治疗神经母细胞瘤的临床应用专家共识 (2021 年版)[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(1):14-20.
- [16] 申春艳,陆桂琴,于嘉屏.自制超薄型琼脂糖凝胶板电泳分离检测血清 LDH 同工酶及成年人参考范围的建立 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(4):83-86.
- [17] JONG C D, DENEER V H M, KELDER J C, et al. Association between serum biomarkers CEA and LDH and response in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(7):1790-1800.
- [18] SHIBUTANI M, MAEDA K, KASHIWAGI S, et al. Lactate dehydrogenase is a useful marker for predicting the efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer [J]. Anticancer Res, 2021, 41(7):3535-3542.
- [19] 刘妍,杜淑旭,孙艳玲,等.儿童髓母细胞瘤神经轴外转移的临床特点分析[J].中华实用儿科临床杂志,2022,37(1):37-40.
- [20] 杨佩仪,苏雁,王生才,等.多学科联合诊治颈部神经母细胞瘤临床分析[J].中华实用儿科临床杂志,2020,35(18):1411-1415.
- [21] 刘涛,盛庆丰,刘江斌,等. INSS 4 期神经母细胞瘤患儿 3 年无事件生存率的相关因素分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(2):121-127.
- [22] 赵倩,马晓莉,李兴军,等.肿瘤标记物联合检测在儿童神经母细胞瘤诊治中的意义[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2013,18(2):65-68.
- [23] 陈琛君,董隽,朱浩波,等.儿童外周神经母细胞性肿瘤 INRGSS 分期的临床价值[J].中华小儿外科杂志,2019,40(11):988-992.
- [24] 苏雁,马晓莉,王焕民,等.单中心 458 例高危神经母细胞瘤患儿临床特征及预后分析[J].中华儿科杂志,2020,58(10):796-801.
- [25] 张婷,李艳华,李珊珊,等.单中心儿童神经母细胞瘤 4 期患者临床疗效及预后分析[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2020,24(1):19-26.
- [26] 蒋晓月,江瑛.乳酸脱氢酶和 Warburg 效应的研究进展 [J]. 生理科学进展, 2017, 48(5):352-356.
- [27] JURISIC V, RADENKOVIC S, KONJEVIC G. The actual role of LDH as tumor marker, biochemical and clinical aspects[J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 867:115-124.
- [28] WANG X H, JIANG Z H, YANG H M, et al. Hypoxia-induced FOXO4/LDHA axis modulates gastric cancer cell glycolysis and progression [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(1):e279-e293.
- [29] AUGOFF K, HRYNIEWICZ-JANKOWSKA A, TABOLA R. Lactate dehydrogenase 5: an old friend and a new hope in the war on cancer[J]. Cancer Lett, 2015, 358(1):1-7.
- [30] LI M X, CHE N, JIN Y, et al. CDKN3 overcomes bladder cancer cisplatin resistance via ldha-dependent glycolysis reprogramming[J]. Oncol Targets Ther, 2022, 15:299-311.